

肝細胞癌の磁気共鳴診断

—信号強度と病理組織像との対比を中心に—

金沢大学医学部放射線医学講座 (主任: 高島 力教授)

角 谷 眞 澄

(平成3年6月19日受付)

組織学的診断の得られた肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 83病巣を対象に、1.5T による磁気共鳴診断法 (magnetic resonance imaging, MRI) の存在診断及び性状診断における有用性、ならびに病理組織像と信号強度との関連について検討した。T2 強調像 (SE 2500/80) は T1 強調像 (SE 500/20) よりも明かに高い病巣検出率を示したが、両者には相補性が認められた。MRI は、経動脈性門脈造影下 CT (computed tomography during arterial portography, CTAP) には劣るものの超音波検査法 (ultrasonography, US)、コンピュータ断層撮影 (computed tomography, CT)、血管造影よりも細小肝癌 (small liver cancer, SLC) に対して高い検出能を示すとともに、US との相補性もみられ、HCC の存在診断に有用な検査法と考えられた。他の検査法に比して、被膜に対しては T1 強調像、モザイク像に対しては T2 強調像がそれぞれより優れた描出能を示し、HCC の性状診断においても MRI は有用な検査法と考えられた。脂肪沈着を伴う HCC は T1 強調像ですべて高信号を呈したが、脂肪沈着を伴わず高信号を示すものがむしろ多かった。Edmondson II 型を含めそれよりも分化度の低い HCC は、腫瘍径にかかわらず T1 強調像では低、等、高と種々の信号強度を呈するが、T2 強調像における HCC の信号強度は高信号が基本と考えられた。高分化肝癌 (Edmondson I 型) は脂肪沈着の有無にかかわらず T1 強調像では全例高信号を示し、T2 強調像では等信号を示す傾向がみられ、細胞異型度と信号強度との関連が示唆された。HCC の淡明細胞化、形質内球状硝子体あるいはオルセイン陽性顆粒の存在と信号強度とは、明かな関連性は見いだし得なかった。T2 強調像における限局性高信号と腫瘍血血管腔に強い関連性が認められ、この限局性高信号は HCC の特徴像の一つになり得ると考えられた。

Key words magnetic resonance imaging, hepatocellular carcinoma

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) の診断は、超音波検査法 (ultrasonography, US)、X 線コンピュータ断層撮影 (computed tomography, CT) および血管造影などの進歩により、近年飛躍的に向上し、径 2cm 未満のいわゆる細小肝癌 (small liver cancer, SLC) の検出も比較的容易となった¹⁻⁴⁾。一方、HCC の大部分は肝硬変に併発するが、再生結節や腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia, AH) など硬変肝にみられる結節性病変^{5,6)}も、US、CT で描出されることがあり、これらのいわゆる腫瘍類似性病変と SLC との鑑

別が新たな問題として生じてきている²⁾。

近年登場した磁気共鳴診断法 (magnetic resonance imaging, MRI) は、非侵襲的検査法の一つであるが、従来の診断法にはない優れた特徴をいくつか有している。なかでもその高い組織コントラスト能により、肝腫瘍の検出ならびに性状診断への有用性が期待されている。

HCC の MRI に関しては、主として本邦を中心に報告がなされているが、その検出および性状診断について他の診断法と多数例で比較検討した報告は少な

Abbreviations: AH, adenomatous hyperplasia; Angio, angiography; CBP, copper-binding protein; CHA, common hepatic angiography; CT, computed tomography; CTAP, computed tomography during arterial portography; DSA, digital subtraction angiography; GE, gradient echo; HA, hepatic angiography; HCC, hepatocellular carcinoma; IHA, infusion hepatic

い⁷⁻⁹⁾。さらに MRI の信号強度と腫瘍の病理組織学的所見との対比検討も未だ充分とはいえない。今回、病理組織学的に診断の得られた結節型 HCC を対象に、これらの点につき検討したので報告する。

対象および方法

I. 対 象

昭和62年4月より平成2年3月までの3年間に MRI が施行された HCC 症例のうち、切除、生検あるいは剖検にて病理組織診断の得られた73例83病巣を対象とした。症例の内訳は男性55例、女性18例で、平均年齢62.0才(12~80才)である。腫瘍径および確認法は表1に示した。最小腫瘍径は0.7cm、最大は13.0cmで、SLCは31病巣である。なお生検例および剖検例の腫瘍径は、画像上の径を用いた。

症例の背景肝は、表2に示した。大部分は肝硬変例で、このうち1例にびまん性脂肪肝を、また2例にヘモ

ジデローシスを伴っていた。

II. 検 査 法

1. MRI

1) 使用装置: 1.5T 超電導装置 (GE 社製, Signa, 米国) を用いた。

2) 撮像方法: スピン・エコー (spin-echo, SE) 法により、T1 強調像および T2 強調像を得た。T1 強調像における繰り返し時間 (repetition time, TR) は 500msec、エコー時間 (echo time, TE) は 20msec とした (SE500/20)。T2 強調像では TR を 2500msec、TE を 80msec とした (SE2500/80)。

3) 撮像条件: 撮像視野 (field of view, FOV) は、患者の体格に応じて 32, 36 あるいは 40cm のいずれかとした。撮像マトリックス (matrix) は大部分の症例で 256×256、一部の症例で 256×128、あるいは 256×192 とした。スライス厚は 10mm、スライス間隔 (gap) は 2.5 mm とした。励起回数 (number of

Table 1. Size of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Histopathological Confirmation

Largest Diameter of Lesions (cm)	No. of Lesions	Confirmation		
		Resection	Autopsy	Biopsy
~<1.5	13	10	0	3
1.5~<2.0	18	16	0	2
2.0~<3.0	21	16	0	5
3.0~<5.0	16	14	1	1
5.0~	15	14	1	0
Total	83	70	2	11

Table 2. Histological Conditions of Liver Parenchyma

	No. of Cases	No. of Lesions
Liver Cirrhosis	65	74
(with Marked Fatty Infiltration)	(1)	(1)
(with Hemosiderosis)	(2)	(2)
Chronic Hepatitis	6	7
Normal	2	2
Total	73	83

angiography; IR, inversion recovery; MRI, magnetic resonance imaging; PHA, proper hepatic angiography; SCA, selective celiac angiography; SE, spin echo; SLC, small liver cancer; T1WI, T1 weighted image; T2WI, T2 weighted image; TE, echo time; TR, repetition time; US, ultrasonography; WVS, wide vascular space

excitation, NEX) は, T1 強調像では大部分の例で4回(一部は2回), T2 強調像では2回とした。動きによるアーチファクト (motion artifacts) に対する対策として, 検査開始直前にブスコパン 1A を筋注し, 腸管蠕動を抑制した。呼吸による上腹部運動を抑えるために, 大部分の症例で腹帯を使用した。さらに呼吸運動をモニターし, これに合わせて位相エンコーディング方向の配列を変化させる呼吸性位相エンコーディング誤配列矯正法 (respiratory ordering of phase encoding, ROPE¹⁰⁾ の一種である XORCIST¹¹⁾ を, 全例に使用した。また, 血流や血管拍動に伴うアーチファクトを除去するため, 大部分の例で presaturation 法¹²⁾ を併用し, 一部の例の T2 強調像ではこれに rephasing 法¹³⁾ をさらに追加した。

2. US

電子走査型装置を用い, 探触子は 3.75MHz で, コンベックス型, セクタ型, リニア型を使い分けた。

3. CT

おもに GE 社製 (米国) CT/T8800 あるいは横河製 (東京) CT9000 を使用し, 全肝をスライス厚 10mm, スライス間隔 10mm で造影前後でスキャンした。造影法は造影剤 100ml を使用し, 70~80ml を急速静注後残りを点滴静注しながら, 全肝をスキャンした。

4. 血管造影

デジタル・サブトラクション・アンギオグラフィ (digital subtraction angiography, DSA) 装置により, 腹腔動脈造影 (selective celiac angiography, SCA) および hepatic angiography (HA) を施行した。造影剤の使用量および注入速度は, それぞれ SCA では 15~20 ml, 5ml/sec, infusion hepatic angiography (IHA³⁾ では 10ml, 2ml/sec である。DSA で腫瘍内に血管増生を認めた例では, 総肝動脈造影 (common hepatic angiography, CHA) あるいは固有肝動脈造影 (proper hepatic angiography, PHA) を, 通常のフィルム撮影による拡大ステレオ像で得た。この際, 造影剤の注入

量及び注入速度は, それぞれ 40ml, 2~3ml/sec とした。

5. 経動脈性門脈造影下連続 CT (dynamic computed tomography during arterial portography, CTAP¹⁴¹⁵⁾)

血管造影にひきつづき施行した。上腸間膜動脈に留置したカテーテルから造影剤 80~100ml を 0.7ml/sec の速度で注入しながら, 全肝をスライス厚 10mm, スライス間隔 10mm でスキャンした。

III. 病理組織標本

腫瘍の肉眼像の判定には, 腫瘍の断面を撮影したカラースライドおよびプレパラートのルーベ像を用いた。腫瘍および周囲肝の病理組織学的評価には, ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin-eosin, H-E) 染色に加えてアザン (Azan) 染色, 鉄 (Prussian blue) 染色およびオルセイン (Orcein) 染色を行ったプレパラートを用いた。

IV. 検討方法

1. 病巣検出能

MRI の T1 強調像, T2 強調像の病巣検出率を, 他の診断法のそれと比較した。いずれの検査法の場合も, 組織学的確診の得られた時点で画像を再検討し, HCC に矛盾しない充実性腫瘤像を認めた場合を HCC ありとした。MRI では, 再検討の際他の検査法と比較し, 動きによるアーチファクトによる明かな偽陽性 (false positive) と判断されたものは診断から除外した。US は施行者の技量の影響を除くため, 他の検査法で新たな病巣が発見された場合に再施行した結果を成績とした。CT の検出率は単純および造影 CT 両者の, 血管造影の検出率は SCA および HA 両者の総合成績でそれぞれ示した。CTAP では, US, CT および血管造影で診断された嚢胞や海綿状血管腫は診断から除外した。

2. 被膜およびモザイク像の描出能

83病巣中生検例11病巣を除いた72病巣において,

Table 3. Correlation between Size of HCCs and Detectability with Various Imaging Methods

Largest Diameter of Lesions (cm)	No. of Lesions	T1WI	T2WI	MRI	US	CT	Angio	CTAP
~<2.0	31	26(84%)	28(90%)	30(97%)	27(87%)	20(65%)	23(74%)	31(100%)
2.0≤~<3.0	21	19(90%)	21(100%)	21(100%)	21(100%)	21(100%)	20(95%)	21(100%)
3.0≤~	31	31(100%)	31(100%)	31(100%)	31(100%)	31(100%)	31(100%)	31(100%)
Total (sensitivity)	83	76(92%)	80(96%)	82(99%)	79(95%)	72(87%)	74(89%)	83(100%)

T1WI=SE 500/20
T2WI=SE 2500/80
MRI = T1WI+T2WI

MRI ならびに US, CT, 血管造影における被膜およびモザイク像の描出の有無を検討し、組織像と対比検討した。いずれの検査法においても、腫瘍と周囲肝との境界にリング状構造が描出された場合を被膜ありとした。また、MRI, US, CT, 血管造影において、腫瘍の内部構造が異なる信号強度、エコーレベル、吸収値、あるいは濃染程度をそれぞれ呈する場合、あるいは腫瘍内に隔壁を思わせる線状構造を認めた場合に、モザイク像ありと判定した。組織像における判定は、プレ

パートの鏡頭でほぼ全周性に確認できる場合に被膜ありとした。またモザイク像は隔壁の存在あるいは組織多様性の有無をもって判定した。

3. 信号強度と病理組織学的所見との関連

T1 強調像および T2 強調像において、周囲肝実質と比較した腫瘍の相対的信号強度を高、等、低信号の三種類に分類した。腫瘍内部の信号強度が不均一である場合には、最も優勢な信号強度をもって腫瘍の信号強度とした。ただし、切除例70病巢中、ヘモジデロシスにより周囲肝の信号強度が明らかに低下していると考えられた1病巢および明かな脂肪肝を伴っていた1病巢は、信号強度の検討対象から除外した。一方生検例11病巢中、信号強度が均一であった SLC の5病巢は、検討対象に加えた。したがって切除例68病巢、剖検例2病巢および生検例5病巢の計75病巢を対象とし、その信号強度を以下の病理組織学的所見¹⁰⁾と対比検討した。

①組織分類：索状型 (trabecular type), 偽腺管型 (pseudoglandular type), 充実型 (compact type) および硬化型 (sclerotic type)

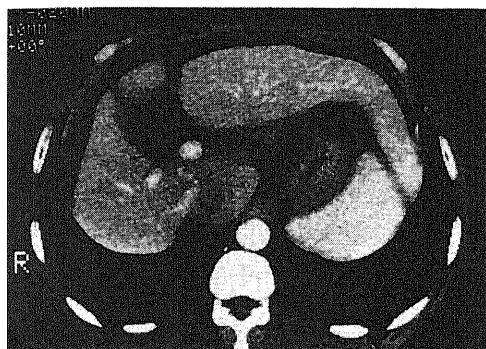
②細胞異型度：Edmondson & Steiner 分類 (Ed. I, II, III, およびIV型)

③細胞内脂肪沈着 (fatty metamorphosis)

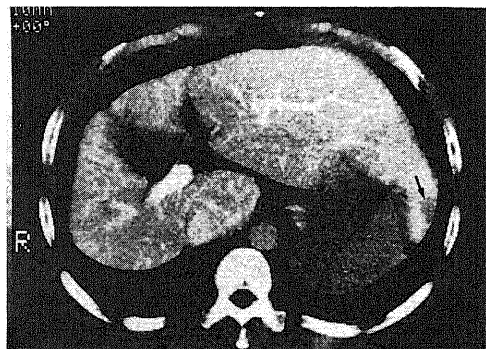
④淡明細胞化 (clear cell)

⑤細胞形質内封入体の存在

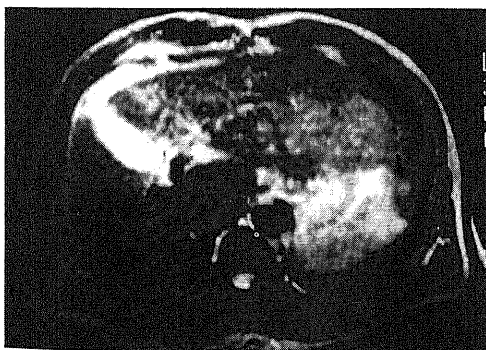
⑥腫瘍内壊死



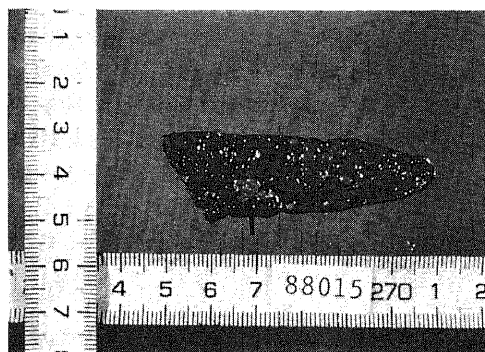
A



B



C



D

Fig. 1. Smallest HCC detected with MRI. A) Conventional enhanced CT does not depict the lesion in the left lateral lobe of the liver. B) CTAP shows a small perfusion defect as area of low attenuation (arrow). C) T2 weighted image (SE2500/80) demonstrates a nodule of hyperintensity (arrow). D) Resected specimen reveals a small (0.7cm in diameter) HCC (arrow).

⑦腫瘍内出血

⑧腫瘍内広血管腔

成 績

I. 腫瘍検出能 (表3)

83病巣における MRI ならびに他の検査法の腫瘍検出率を表3に示した。腫瘍径 2cm 以上の場合には、いずれの検査法においても90~100%と高い検出率を示したが、SLC では各検査法間で差異がみられた。すなわち CTAP 100%, 血管造影 74%, CT 65%, US 87% に対して、T1 強調像では 84%, T2 強調像では 90%であった。さらに MRI 全体 (T1 強調像あるいは T2 強調像いずれかで検出可能であったもの) では 97%の検出率を示し、検出不能であったものは径 1.5 cm の1病巣のみであった。腫大した肝左葉左側辺縁に存在した径 0.7cm の最小病巣は、T2 強調像、血管造影および CTAP では検出されたが、T1 強調像、CT, US では検出不能であった (図1)。US で検出できず MRI で可能であったものは4病巣、逆の場合が1病巣、それぞれ認められた。両者の組合せでは、全病巣検出可能であった。一方 MRI で検出可能であったが CT では不能であったものが11病巣存在したのに対して、逆の場合は1病巣のみであった。また US, CT の組合せでは径 1.5cm 未満の3病巣が検出不能であった。

II. 肉眼的性状の描出能

1. 被膜 (表4)

検討対象72病巣中病理学的に被膜が存在した病巣は、腫瘍径 3cm 以上では 90% (27/30)、径 2~3cm では 94% (15/16)、SLC では 54% (14/26) であった。

これらに対する各検査法の描出率は、US 50%, CT 48%, 血管造影23%に対して、MRI では T1 強調像 66%, T2 強調像 29% であった。いずれの検査法でも描出率と腫瘍径に関連がみられ、腫瘍が小さくなるにつれて描出率は低下した。各検査法の中で最も高い描

出能を示した T1 強調像では、径 3cm 以上で89%、径 2~3cm では 60%, SLC でも29%の描出率を示した (図2)。

被膜は T1 強調像、T2 強調像いずれにおいても低信号のリング状構造として描出されたが、T2 強調像で被膜が描出された16病巣中3病巣 (径8~13cm) では、低信号の外側にさらに高信号のリング状構造が認められた (図3)。病理学的には、腫瘍に隣接して主に線維成分から成る帯状層が認められ、その外側に肝細胞が脱落し血管 (門脈枝、肝静脈) や細胆管が目立つ層が存在した。

2. モザイク層 (表5)

検討対象72病巣中病理学的にモザイク像ありと判定されたものは、腫瘍径 3cm 以上では 83% (25/30)、径 2~3cm では 44% (7/16)、SLC では 15% (4/26) であった。

各検査法におけるモザイク像の描出能をみると、US 64%, CT 58%, 血管造影22%に対して、MRI では T1 強調像 33%, T2 強調像75%であった (図4)。

III. 信号強度と病理組織学的所見との関連

1. 腫瘍径との関連 (表6)

検討対象75病巣全体の信号強度は、T1 強調像では低信号を示すもの40%、等信号25%、高信号35%であった。一方 T2 強調像では、低あるいは等信号を示すものはそれぞれ3%、7%にすぎず、大部分 (90%) は高信号を示した。SLC の30病巣においても、T1 強調像では低信号33%、等信号30%、高信号37%と種々の信号強度を示したのに対し、T2 強調像では大部分 (87%) が高信号を呈した。なお T2 強調像で等信号を呈した5病巣中3病巣は、SLC であった。

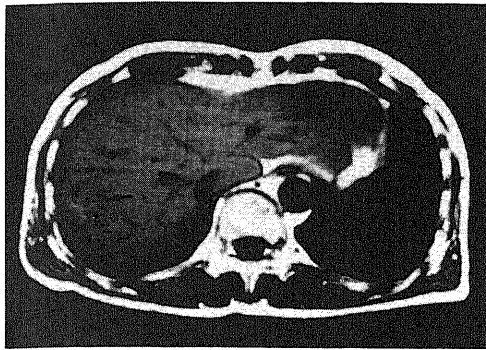
2. 腫瘍内壊死との関連

検討対象75病巣中ほぼ全体が自然壊死に陥っていたものが、3病巣存在した。T2 強調像で低信号を呈した2病巣はこの壊死に陥った2病巣にあたり (図5)、残り1病巣は T2 強調像で高信号を示した。T1 強調

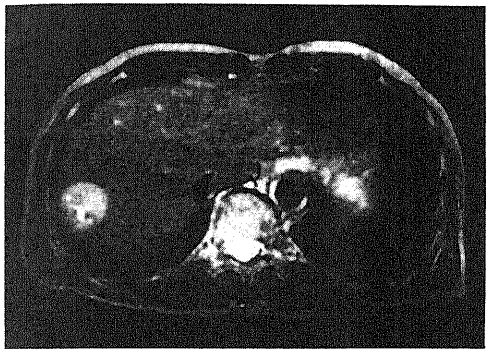
Table 4. Visualization of Capsule of HCCs

Largest Diameter of Lesions (cm)	No. of Lesions	Histol. Positive	T1WI	T2WI
~<2.0	26	14	4(29%)	1(7%)
2.0≤~<3.0	16	15	9(60%)	2(13%)
3.0≤~	30	27	24(89%)	13(48%)
Total	72	56	37(66%)	16(29%)

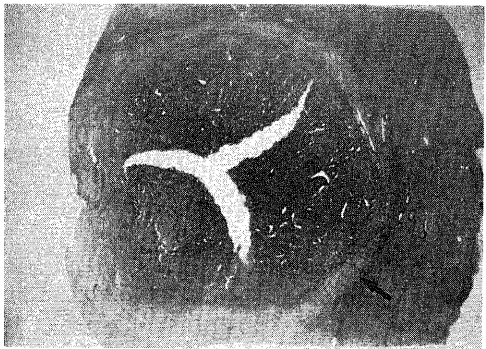
Histol. =Histologically



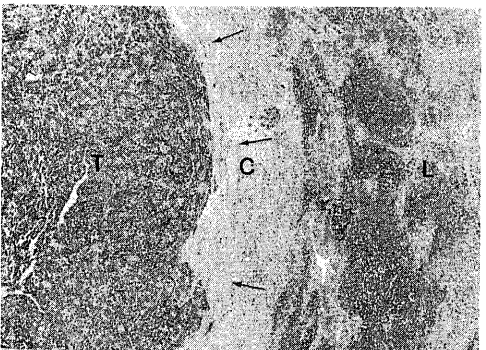
A



B



C

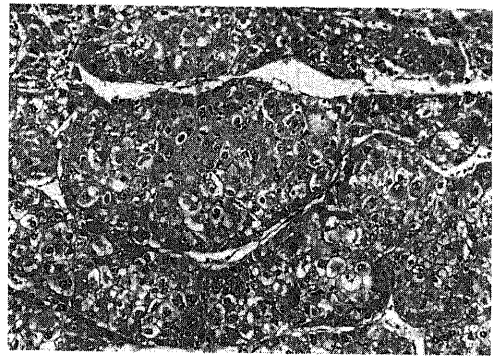


D

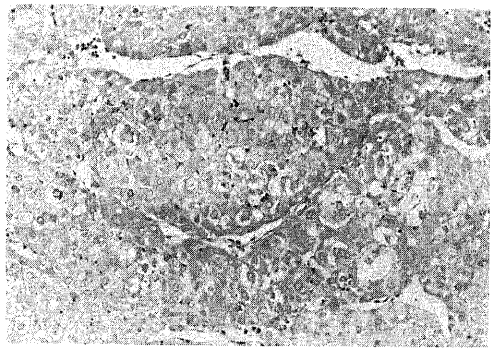
像では2病巣が低信号, 1病巣が高信号に描出された。

3. 細胞内脂肪沈着との関連 (表7)

壊死に陥った3病巣を除く検討対象72病巣中8病巣



E

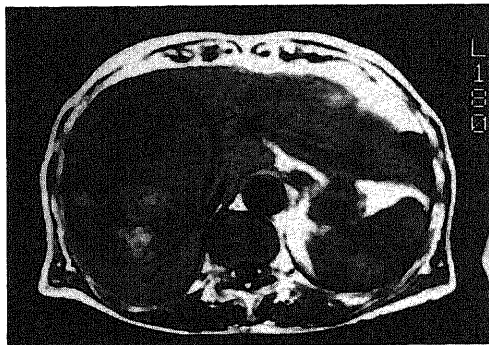


F

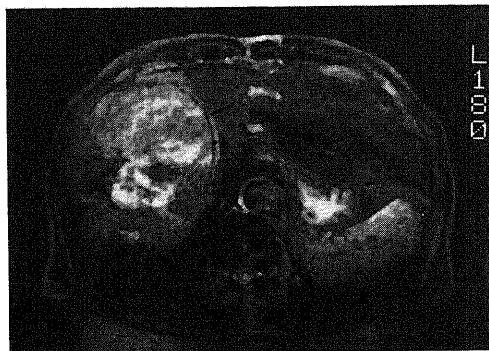
Fig.2. HCC with capsule composed of thin fibrous inner zone, and with abundant cytoplasmic hyaline globules negative for Orcein stain. A) T1WI (SE500/20), B) T2WI (SE2500/80): The tumor appears hypointense on T1WI (A) and hyperintense on T2WI(B). On T1WI (A), the tumor is surrounded with a hypointense ring corresponding to a capsule (arrow), while it is not visualized on T2WI (B). The hyperintense area in the center of the tumor seen on both images is suggestive of intratumoral hemorrhage. C) Histologic macrosection shows a thin capsule (arrow). D) Histologic microsection reveals a capsule composed of a thin fibrous inner zone (arrows). T: tumor, C: capsule, L: surrounding liver parenchyma. (Azan stain; original magnification, $\times 50$) E) Histologic section demonstrates abundant hyaline globules in the cytoplasm of HCC cells. (Hematoxylin eosin stain [H-E]; original magnification, $\times 500$) F) Histologic section shows the hyaline globules negative for Orcein. (Orcein stain; original magnification, $\times 500$)

(11%) に、腫瘍細胞全体あるいはその大半に脂肪沈着を認めた。8病巣中5病巣は Edmondson (Ed.) I 型、他の3病巣は Ed. II 型の HCC であった。脂肪沈着を伴った8病巣はすべて T1 強調像で高信号に描出され (図6), 等あるいは低信号を呈するものはなかった。T2 強調像では高信号 (6病巣) あるいは等信号 (2病巣) に描出された。

なお、T1 強調像で高信号を呈した25病巣のうち他の17病巣 (68%) では、明かな脂肪沈着を認めなかった。



A



B

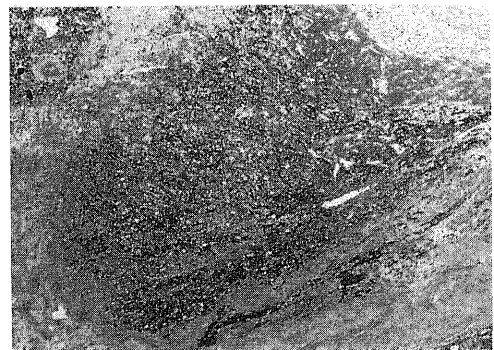


C

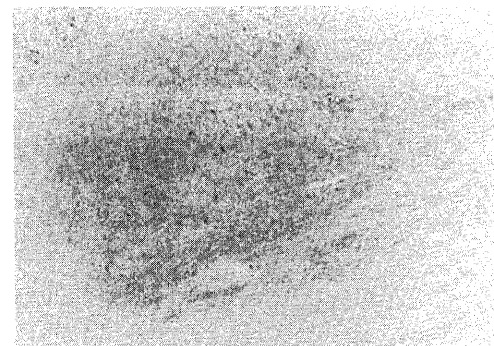
4. 細胞異型度との関連 (表7)

腫瘍のほぼ全体に壊死を認めた3病巣を除く72病巣につき、MRIにおける信号強度と細胞異型度との関連を検討した。

Ed. I 型すなわち高分化肝癌は8病巣存在し、うち5病巣には脂肪沈着を伴っていたが、T1 強調像では



D

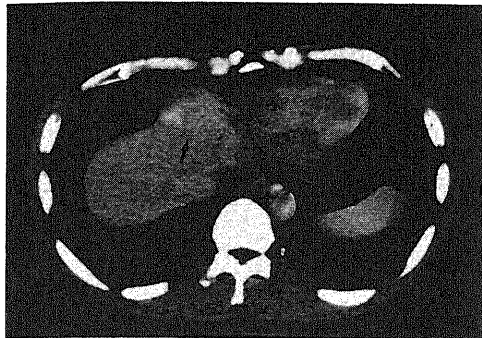


E

Fig. 3. Large HCC with thick capsule and intratumoral hemorrhage. A) T1WI (SE500/20), B) T2WI (SE2500/80): A capsule is shown as hypointense ring around the tumor on T1WI (A), and as double-layered (inner hypointensity and outer hyperintensity) ring on T2WI (B) (arrow). HCC is associated with hemorrhage, which is seen as hyperintense area in the tumor on T1WI (A) and heterogeneous intensity area on T2WI (B). C) Histologic section reveals that the capsule surrounding the tumor is composed of thick fibrous tissue. The fibrous component is more abundant in the inner layer (IL) than the outer layer (OL). T: tumor. (Azan stain; original magnification, $\times 50$) D) Histologic section demonstrates extensive hemorrhagic areas in HCC. (H-E; original magnification, $\times 500$) E) Histologic section shows sparse hemosiderin deposits in the same area. (Prussian blue stain; original magnification, $\times 500$)

脂肪沈着の有無にかかわらず、8病巣すべてが高信号を示した。一方 T2 強調像では、3病巣が高信号を示したが、他の5病巣は等信号に描出された(図7)。

Ed. I + II型からIII型までの通常の HCC (64病巣)



A



B

は、T1 強調像では種々の信号強度を示した。一方 T2 強調像ではすべて高信号を示し、等信号を呈するものはなかった(図8)。

5. 組織分類(構造異型)との関連(表8)

腫瘍のほぼ全体に壊死あるいは脂肪沈着を認めなかった64病巣につき、MRIにおける信号強度と組織分類との関連を検討した。

腫瘍全体が索状型から成るものが最も多く(67%)、ついで索状型が主体で一部に偽腺管型が混在するものが多く(28%)、索状型に一部充実型を含むものは1病



C

Fig. 4. HCC showing mosaic pattern on MRI. A) Conventional enhanced CT does not show mosaic appearance (arrow). B) T2WI (SE2500/80) shows two compartments with different degrees of hyperintensity (arrow). C) Histologic macrosection reveals intratumoral septa as well as capsule.

Table 5. Visualization of Mosaic Pattern of HCCs

Largest Diameter of Lesions (cm)	No. of Lesions	Histol. Positive	T1WI	T2WI
~<2.0	26	4	1(25%)	0(0%)
2.0≤~<3.0	16	7	3(43%)	4(57%)
3.0≤~	30	25	8(32%)	23(92%)
Total	72	36	12(33%)	27(75%)

Table 6. Signal Intensity of HCCs Relative to Surrounding Liver Parenchyma

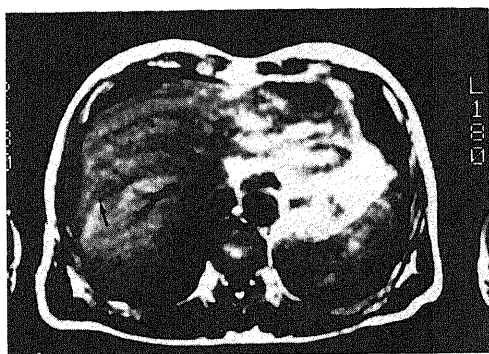
Size of Lesions (cm)	No. of Lesions	T1WI (SE 500/20)			T2WI (SE 2500/80)		
		Hypointense	Isointense	Hyperintense	Hypointense	Isointense	Hyperintense
~<2.0	30	10(33%)	9(30%)	11(37%)	1(3%)	3(10%)	26(87%)
2.0≤~<3.0	16	5(31%)	3(19%)	8(50%)	1(6%)	2(12%)	13(81%)
3.0≤~	29	15(52%)	7(24%)	7(24%)	0(0%)	0(0%)	29(100%)
Total	75	30(40%)	19(25%)	26(35%)	2(3%)	5(7%)	68(90%)

巢 (2%), 一方偽腺管型が主体で一部に索状型が混在するものは2病巣 (3%) のみであった。

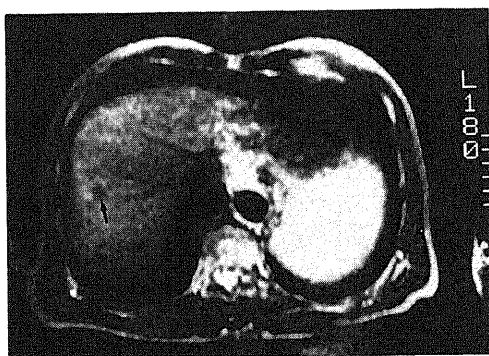
索状型主体をなす62病巣は, T1 強調像では低, 等, 高と種々の信号強度を示し, T2 強調像では等信号を

呈した3病巣以外はすべて高信号を呈した。

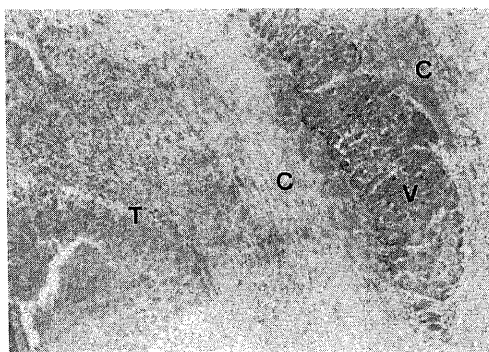
偽腺管型が主体をなす2病巣は, T1 強調像で低および等信号を示した。一方 T2 強調像では2病巣とも高信号を呈したが, その程度は1病巣では軽度であっ



A

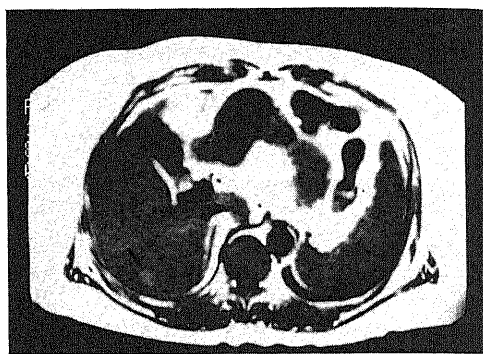


B

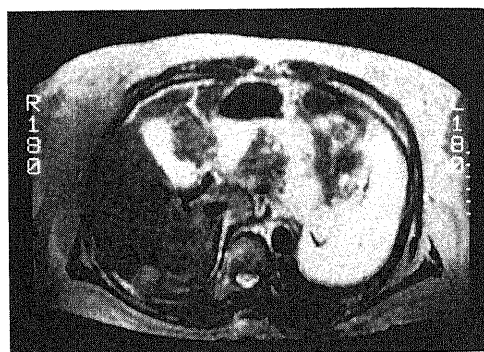


C

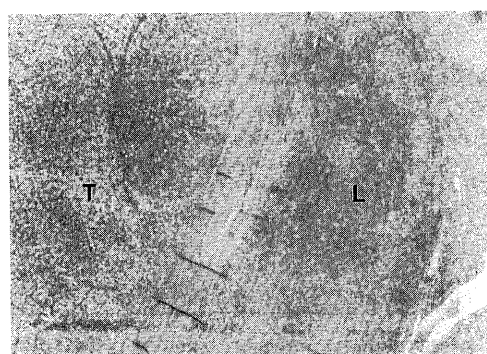
Fig. 5. Necrotic HCC. A) T1WI (SE500/20), B) T2WI (SE2500/80): The tumor (arrow) appears hypointense on T1WI (A) as well as T2WI (B). C) Histologic section reveals the tumor is almost completely necrotic. T: tumor, C: capsule, V: viable portion of tumor within the capsule. (H-E; original magnification, $\times 50$).



A



B



C

Fig. 6. HCC with abundant fat deposition. A) T1WI (SE500/20), B) T2WI (SE2500/80): The tumor (arrow) appears hyperintense on T1WI (A) as well as T2WI (B). C) Histologic section demonstrates abundant fat deposits in cytoplasm of HCC cells. T: tumor, L: surrounding liver parenchyma. (H-E; original magnification, $\times 50$).

たのに対し、他の1病巣では著明な高信号であった。病理学的に偽腺管の占める割合は、前者に比して後者では顕著であった(図9)。

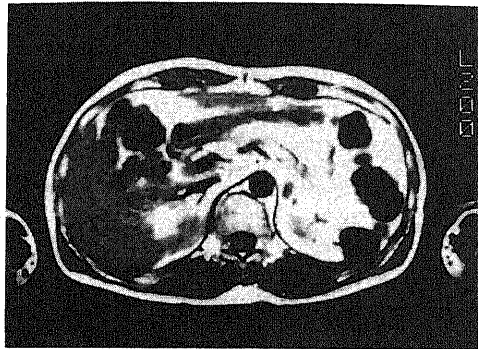
6. 淡明細胞 (clear cell) 化との関連 (表9)

腫瘍内壊死および脂肪沈着例を除いた64病巣中6病巣で、腫瘍のほぼ全体に淡明細胞 (clear cell) 化が認め

られた。いずれも索状型で、Ed. I + II型1病巣、II型4病巣およびII + III型が1病巣であった。T2強調像ではすべて高信号に描出されたのに対し、T1強調像では一定の傾向がなく、1病巣が低信号、4病巣が等信号(図10)、残り1病巣が高信号を示した。

7. 細胞形質内封入体および細胞質内顆粒との関連 (表10)

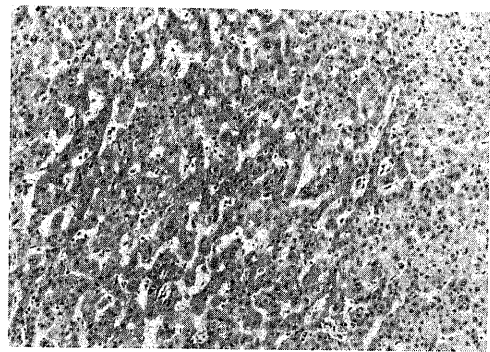
腫瘍内壊死、脂肪沈着および淡明細胞化を除いた58病巣中1病巣で Mallory 小体が認められたが、細胞内に散見される程度であった。一方他の3病巣で、腫瘍のほぼ全体の細胞質内に球状硝子体 (globular hyaline) が認められた。いずれも索状型で、Ed. II型が2病巣、II + III型が1病巣であった。これら3病巣中1病



A



B



C

Fig.7. Well-differentiated HCC without fat deposition. A) T1WI (SE500/20), B) T2WI (SE2500/80): The tumor (arrow) appears hyperintense on T1WI (A) and isointense on T2WI (B). C) Histologic section shows HCC, Edmondson-Steiner grade 1 and no definite fat deposits. (H-E; original magnification, $\times 500$).

Table 7. Correlation between Histologic Tumor Grades by Edmondson-Steiner (E-S) Classification, Fatty Metamorphosis of HCCs and Signal Intensity on MRI

E-S Classification	No. of Lesions	T1 WI (SE 500/20)			T2 WI (SE 2500/80)		
		Hypo.	Iso.	Hyper.	Hypo.	Iso.	Hyper.
I	8(5)	0	0	8(5)	0	5(2)	3(3)
I + II	4(0)	1	1	2	0	0	4
II	49(3)	20	16	13(3)	0	0	49(3)
II + III	7(0)	4	2	1	0	0	7
III	4(0)	3	0	1	0	0	4
Total	72(8)	28(39%)	19(26%)	25(35%)	0(0%)	5(7%)	67(93%)

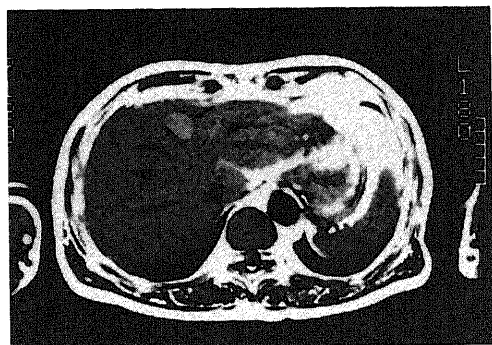
()=No. of lesions with fatty metamorphosis.

Hypo. =Hypointensity

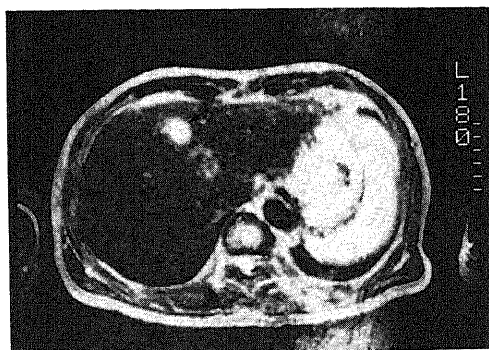
Iso. =Isointensity

Hyper. =Hyperintensity

巣では球状硝子体に加えて、さらに H-E 染色にて好酸性を示す顆粒が認められた。この顆粒の大多数はオルセイン染色で陽性を示し、この1病巣は T1 強調像では等信号、T2 強調像では高信号に描出された (図 11)。一方球状硝子体は認めるものの好酸性顆粒を認めずオルセイン染色陰性の2病巣は、T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示した (図 2)。なお球状硝子体、好酸性顆粒のいずれも認めない他の病巣では、



A



B

すべてオルセイン染色陰性もしくは陽性であっても極めて軽微であった。

8. 腫瘍内出血との関連

病理標本と MRI の対比を行った75病巣中5病巣で腫瘍内に明かな出血巣が存在した。しかしその範囲が腫瘍の大半を占めるものではなく、MRI 上腫瘍全体の信号強度への影響は認めなかった。出血部は、T1 強調像で等あるいは高信号、T2 強調像では高あるいは低信号と種々の信号強度を示した。一部の出血巣には鉄染色でヘモジデリンの存在が確認されたが、比較的新鮮な出血巣では明かなヘモジデリンの沈着は認めなかった (図 3)。

9. 腫瘍内広血管腔との関連 (表11)

拡大ステレオ撮影による CHA あるいは PHA にて、動脈相後期から毛細管相より出現し、門脈相に至

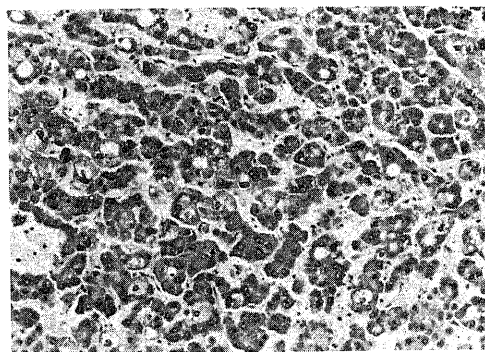


Fig. 8. HCC classified as Edmondson-Steiner grade 2. A) T1WI (SE500/20), B) T2WI (SE2500/80): The tumor (arrow) is shown as hyperintense lesion on both T1 (A) and T2WI (B). C) Histologic section reveals HCC, Edmondson-Steiner grade 2. (H-E; original magnification, $\times 500$)

Table 8. Correlation between Structural Patterns of HCCs and Signal Intensity on MRI

Structural Patterns	No. of Lesions	T1 WI (SE 500/20)			T2 WI (SE 2500/80)		
		Hypo.	Iso.	Hyper.	Hypo.	Iso.	Hyper.
Trab.	44(68%)	18	15	11	0	3	41
Trab.>>Pseudo.	17(27%)	8	3	6	0	0	17
Trab.>>Comp.	1(2%)	1	0	0	0	0	1
Pseudo.>>Trab.	2(3%)	1	1	0	0	0	2
Total	64	28	19	17	0	3	61

Trab. =trabecular pattern

Pseudo. =pseudoglandular pattern

Comp. =compact pattern

るまで描出される不整血管像が腫瘍内に認められ、病理学的に腫瘍内に拡張した血管腔が確認されたものが、壊死例を除く72病巣中22病巣 (31%) に認められた。腫瘍を栄養する動脈枝よりも明らかに太い径を有することから、これを腫瘍内広血管腔 (wide vascular space, WVS) と呼称する。一方 MRI において、T1 強

調像では均一な信号強度を呈しながら、T2 強調像では高信号に描出された腫瘍内に点状、索状、あるいは斑状のより強い高信号を限局性に伴うものが、72病巣中32病巣 (44%) 存在した。このことから、WVS と T2 強調像における限局性高信号との関連について検討した。

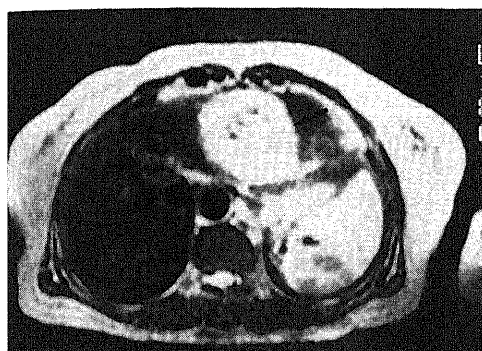
T2 強調像で限局性高信号を認めた32病巣中21病巣 (66%) は、血管造影上 WVS の描出を認め、病理学的にもその存在が確認された (図12)。一方 T2 強調像で限局性高信号を認めなかった40病巣中、血管造影上 WVS を認めたものは1病巣 (腫瘍径 10cm) のみで、この例ではむしろ T2 強調像で点状無信号が認められた (図13)。

腫瘍径との関係を見ると、径 3cm 以上の30病巣では21病巣 (70%) に限局性高信号が認められ、その81% (17/21) が WVS を伴っていた。これに対して、SLC では26病巣中22病巣 (85%) は T2 強調像でも均一な高信号を示し、限局性高信号が描出された4病巣中1病巣にのみ WVS が血管造影で認められたにすぎなかった。

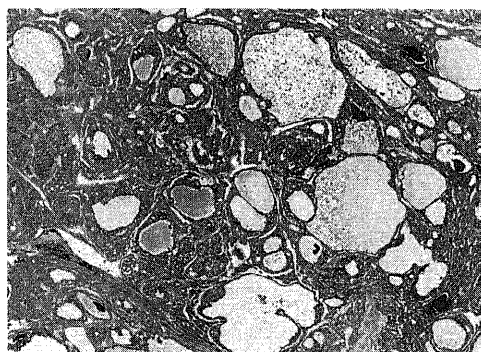
考 察

I. 腫瘍の検出について

今回の1.5T 装置を用いた SE 法による MRI では、径 2cm 未満のいわゆる SLC においても97%と高い検出率を示した。また、著者と同機種種の1.5T 装置を用いた Itoh らの報告⁹⁾でも、SLC の検出率は84.6%とされている。これに対して、0.26T 装置を用いた Ebara らの報告⁷⁾では、SLC の検出率は33.3%と著者の成績に比し明らかに不良である。一般に、MRI では病変と正常肝とのコントラストが充分得られるパルス系列を選択するとともに、高い信号/雑音 (S/N) 比でアーチファクトの影響の少ない画像を得ることが病変の検出の向上につながる。また緩和時間や S/N 比に影響するため、磁場強度の違いも考慮する必要がある。著者や Itoh ら⁹⁾の検討で高い病巣検出率が得られ



A



B

Fig.9. HCC with dominant pseudoglandular pattern. A) T2WI (SE2500/80) demonstrates the tumor (arrow) as markedly hyperintense lesion. B) Histologic section reveals a variety of glandlike structures. (H-E; original magnification, $\times 50$)

Table 9. Correlation between Clear Cell Change of HCCs and Signal Intensity on MRI

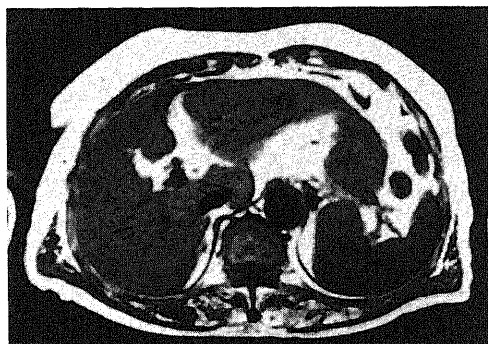
E-S Classification	No. of Lesions	T1 WI (SE 500/20)			T2 WI (SE 2500/80)		
		Hypo.	Iso.	Hyper.	Hypo.	Iso.	Hyper.
I + II	1	0	0	1	0	0	1
II	4	1	3	0	0	0	4
II + III	1	0	1	0	0	0	1
Total	6	1	4	1	0	0	6

た理由は、選択したパルス系列の違いをはじめ多くの要因を考慮する必要があるが、高い S/N 比により良好な画像が得られる高磁場装置を用いたことが大きな要因の一つと思われる。さらに著者の検討では、動きによるアーチファクトを軽減させるため、種々の対策を構じたことも成績の向上につながっているものと思われる。

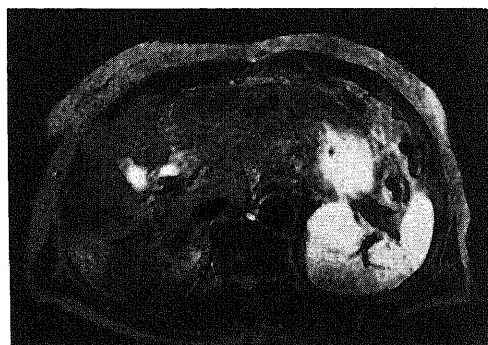
MRI では種々のパルス系列が存在し、その違いにより得られる画像も異なってくる。この違いは、病変の検出能に影響するため、検出に最も優れたいわゆる至適撮像法を選択する必要がある。転移性肝癌を対象とした報告^{17)~20)}では、0.6T までの低・中磁場では

TR を 250msec 前後と極端に短くした SE 法による T1 強調像¹⁷⁾²⁰⁾が、一方 1.0T あるいは 1.5T と高磁場では SE 法による T2 強調像あるいは反転回復法 (inversion recovery, IR) による T1 強調像がより高い検出能を示したとするものが多い^{18)~20)}。これに対して今回の検討から HCC においても、高磁場では T2 強調像が高い検出能を有することが明かとなった。さらに著者が採用した今回の T2 強調像 (SE2500/80) は、SLC に対しても 90% と高い検出率を示したことから、いわゆる至適パルス系列に極めて近いものであったと思われる。一方、T1 強調像の検出率は低かったが、T2 強調像での検出不能例を描出し得た場合もあり、HCC の存在診断には両者を併用すべきと考えられる。

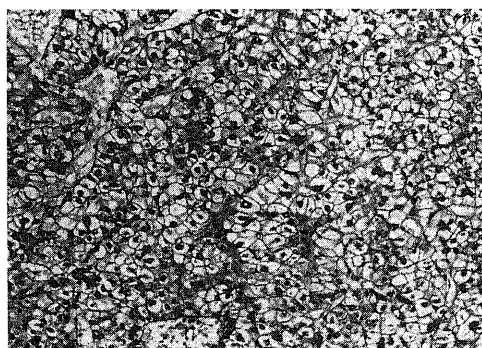
他の診断法と比較した MRI の HCC 検出能は、CTAP には劣るものの、US, CT, 血管造影よりも優れていた。US は高い検出率を示し、その簡便性および非侵襲性からみても第一選択の検査法であることに異論はない。しかし、特に SLC において、存在部位に



A



B



C

Fig.10. HCC of clear cell type. A) T1WI (SE 500/20), B) T2WI (SE2500/80): HCC (arrow) appears isointense on T1WI (A) and hyperintense on T2WI (B). C) Histologic section demonstrates clear cytoplasmic of HCC cells. (H-E; original magnification, $\times 500$)

Table 10. Correlation between Cytoplasmic Hyaline Globules and Orcein-positive Granules of HCCs, and Signal Intensity on MRI

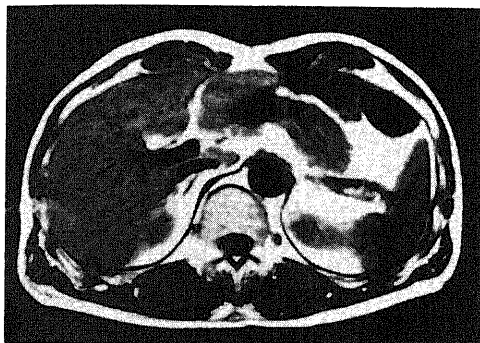
Hyaline Globules	Orcein-positive Granules	No. of Lesions	T1 WI (SE 500/20)			T2 WI (SE 2500/80)		
			Hypo.	Iso.	Hyper.	Hypo.	Iso.	Hyper.
Positive.	Positive	1	0	1	0	0	0	1
	Negative	2	2	0	0	0	0	2
Total		3	2	1	0	0	0	3

より検出できないこともあれば、等エコーを呈し描出できないことがあることも事実である¹⁾。一方、今回の MRI の撮像にあたっては、あらゆる方法を駆使したにもかかわらず動きによるアーチファクトはなお存在した。にもかかわらず MRI が US に対して高い相補性を示したのは、今回の検討例中に動きによるアーチファクトによる偽陰性 (false negative) 例が存在しなかったこと、また今回の病巣検出率は CTAP との対比検討による成績であり、動きによるアーチファク

トによる偽陽性例はあらかじめ除外されていることも関係している。この動きによるアーチファクトをほぼ完全に除去し得るようなソフト・ウェアの開発、あるいは呼吸停止下に高コントラストの MR 像が得られるような高速撮像法が利用できるようになれば、US と MRI の併用は HCC のスクリーニングに最も効果的な方法に成る得ると思われる。一方肝切除術が考慮される段階では、最も高い検出率を示す CTA-P⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ は、現在もお必須の検査法と考えられる。

II. 肉眼的特徴像の描出能

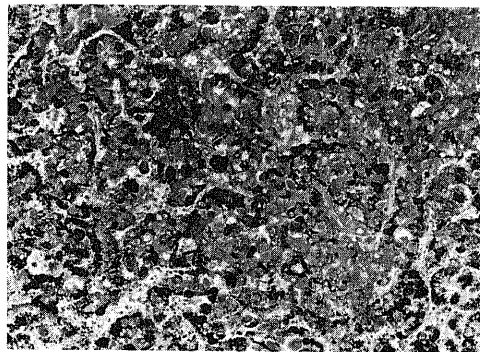
結節型 HCC の特徴の一つは被膜を伴うことである^{16),21)}。今回の検討対象においても、径 2cm 以上の病巣では 91%、SLC でも 54% の頻度で病理学的に被膜の存在が確認された。この被包型 HCC は非被包型に



A



B



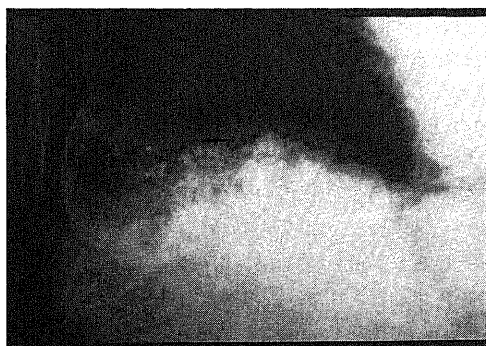
C

Fig.11. HCC with Orcein-positive granules abundant in cell cytoplasm. A) T1WI (SE500/20), B) T2WI (SE2500/80): HCC (arrow) appears isointense on T1WI (A) and hyperintense on T2WI (B). C) Histologic section shows abundant cytoplasmic granules markedly stained with Orcein. (Orcein stain; original magnification, $\times 500$)

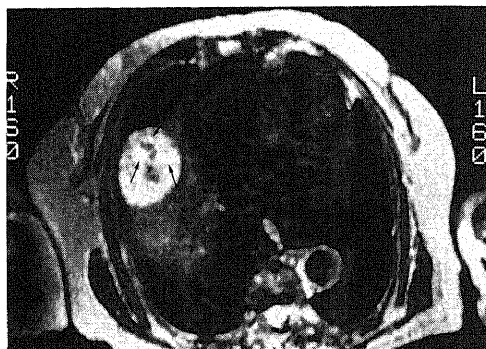
Table 11. Correlation between Localized Hyperintensity on T2 WI (SE 2500/80) and Wide Vascular Space in the Tumors

Localized Hyperintense Areas on T2 WI (SE 2500/80)	Wide Vascular Space in Tumors	No. of Lesions	Size of Lesions (cm)		
			$\sim < 2.0$	$2.0 \leq \sim < 3.0$	$3.0 \leq \sim$
Positive	Positive	21	1	3	17
Positive	Negative	11	3	4	4
Negative	Positive	1	0	0	1
Negative	Negative	39	22	9	8
Total		72	26	16	30

比して経カテーテル動脈塞栓術による効果も良好²²⁾で、被膜の描出は腫瘍の鑑別診断のみならず治療の観点からも重要である。



A



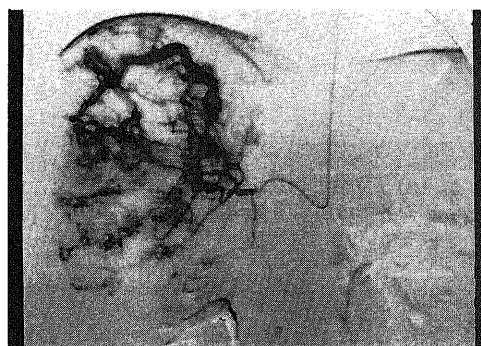
B



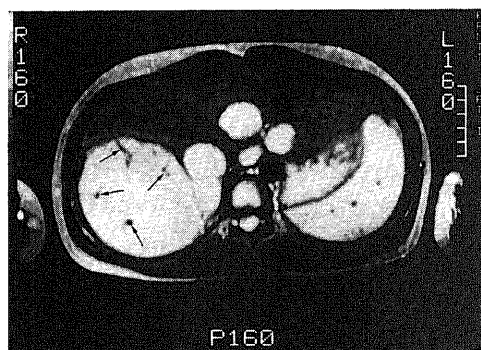
C

Fig.12. HCC with intratumoral wide vascular spaces. A) Infusion hepatic angiography with stereo-magnification method shows intratumoral wide vascular space (arrows) at capillary phase. B) T2WI (SE2500/80) demonstrates definitely hyperintense spots (arrows) in HCC. C) Histologic section reveals wide vascular spaces in HCC. (H-E; original magnification, $\times 500$)

従来の報告⁷⁹⁾と同様今回の検討でも、MRIはCTを含めた他の検査法よりも明らかに優れた被膜描出能を示した。なかでも T1 強調像の描出率は高く、被膜の評価には最も有用なパルス系列と考えられる。病理学的には、被膜は二重構造から成っていた。すなわち、主に線維成分から成る内側の腫瘍隣接部と、腫瘍の圧排により肝細胞が脱落し残存する門脈枝や肝静脈枝などの血管および細胆管がめだつ外側層である。T1 強調像では、これら両層は同一の信号強度を示し、一重の低信号帯として描出された。一方 T2 強調像では、内側の線維層は低信号に描出されるのに対して、水分量に富む外側層は高信号に描出され、その結果二重のリング像を呈し得る。Itoh ら⁸⁾は、T2 強調像で被膜が描出されたうち約半数で二重のリング像が認められたとしている。今回の検討では、T2 強調像で被膜が描出された16病巣中わずか3病巣に二重構造が描出されたのみで、しかも径 10cm 前後と大きな腫瘍に限られた



A



B

Fig.13. HCC with intratumoral wide vessels showing flow void. A) Proper hepatic angiography with DSA shows wide vessels in HCC. B) T2WI (SE2500/80) demonstrates focal signal losses (arrows) due to flow void.

ていた。T2 強調像における被膜像は、内側および外側層の厚さに左右されるものと思われる。すなわち、両層がある程度の厚さを有するときは二重構造として描出される。内側層に比して外側層が薄いときは低信号の一重構造として描出される。内側層に比して外側層が薄いときは低信号の一重構造として描出され、内側の線維層が逆に薄い場合には T2 強調像では描出されないため、共に高信号を呈する腫瘍本体と被膜の外側層が鑑別できなくなり、被膜として認識できなくなるものと推察される。

HCC のもう一つの特徴的肉眼所見は、癌結節内の線維性隔壁形成および隔壁を介して隣接する癌病巣の組織多様性がある^{10),21)}。その結果、モザイク像 (mosaic pattern) と呼ばれる特徴像を呈し、この所見の描出も鑑別診断上重要である。T1 強調像では隔壁が線状低信号として同定可能な場合もあったが極めて薄く、その描出頻度は低かった。一方 T2 強調像におけるモザイク像の描出能は、すべての検査法の中で最も優れていた。これは、隔壁そのものは識別困難であったが、これに隣接する癌組織の高信号の程度が異なることからモザイク像を呈した場合が多かったためである。

T1 強調像では被膜、T2 強調像ではモザイク像と、HCC の二つの肉眼的特徴像がそれぞれ他の診断法よりも高率に検出されることから、MRI は性状診断においても極めて有用な検査法である。また、その有用性を発揮するには T1 強調像および T2 強調像両者を併用すべきであると考えられる。

Ⅲ. 腫瘍の信号強度について

これまでの報告⁷⁻⁹⁾と同様、HCC では他の肝腫瘍と異なり、T1 強調像において低信号に描出されるだけでなく、等あるいは高信号を呈する特徴があることが今回の検討でも明かとなった。腫瘍径にかかわらず T1 強調像では種々の信号強度を示したが、特に SLC において 37% の病巣が高信号に描出されたことは、鑑別診断上大きい意義をもつ。すなわち、SLC では被膜やモザイク像を有することが少なくまた乏血性 (hypovasacular) の場合もあり⁹⁾、従来の診断法では性状診断に苦慮することが少なくない。これに対して MRI では、T1 強調像で高信号に描出されれば、鑑別の対象を AH²²⁾や脂肪性腫瘍など限られたものに絞り込むことができ、鑑別診断上有用である。

通常の MRI における信号源は水と脂肪 (特に脂肪酸) であるが、両者は異なる緩和時間を有するため、MRI では信号強度に違いが生じる。また軟部組織や腫瘍では一般に水が信号源であるが、水はその存在状態により自由水と結合水に分かれ、前者の緩和時間が後

者よりも長い。したがって両者の存在する割合の違いが組織や病変の信号強度の違いとして MRI 上表現される。高分子化合物を構成するプロトンそのものは信号を生じないが、高分子化合物の存在は水の存在状態に影響を与えることで MRI の信号強度に関与し得る。さらに不対電子はプロトンの緩和時間に大きな影響を及ぼすため、組織や病変内の不対電子を有する金属の存在も MRI における信号強度に関与する²³⁾。HCC の信号強度と組織病理学的所見との関連の評価に際しては、これらの点を考慮する必要がある。

HCC の MRI における信号強度の成因を病理組織学的に検討した報告はほとんどなく、これまで十分な説明がなされていない。唯一、Ebara ら⁷⁾は、T1 強調像における信号強度と腫瘍内脂肪沈着との関連を見だし、等信号、高信号あるいは種々の信号強度が混在する混合型には脂肪沈着を認め、低信号を呈するもので一部脂肪を伴っていたが軽度であったとしている。今回の検討でも、信号強度と腫瘍内脂肪沈着との間に密接な関連が認められた。しかし、脂肪沈着を認めた腫瘍は、著者の成績ではすべて高信号に描出され、等あるいは低信号に描出されたものには明かな脂肪沈着は認められなかった。

腫瘍内脂肪沈着と T1 強調像での信号強度の関連における Ebara ら⁷⁾と著者の成績の差異は、使用装置の磁場強度の違いが大きく影響しているものと思われる。磁場強度が高くなるとプロトンの縦緩和時間 (T1) は延長するが、水と脂肪では延長する比率が異なり、水に比して脂肪の T1 が延長する比率が低いことが知られている²⁴⁾。その結果、低・中磁場装置で撮像された場合に比べ、高磁場での T1 強調像では水と脂肪のコントラストが高くなり、脂肪を含む組織は相対的により高信号に描出されることになる。従来 SE 法による T1 強調像の脂肪検出能は不良であるとされてきた²⁵⁾が、これは 0.6T までの低・中磁場装置を用いた場合に限られると思われる。腫瘍内の脂肪沈着の程度も当然考慮する必要があるが、今回の検討で脂肪沈着例が T1 強調像で全例高信号に描出されたことは、高磁場装置 (1.5T) では通常の SE 法による T1 強調像 (SE500/20) であっても、Ebara ら⁷⁾のように 0.1 T および 0.26T の低磁場装置を用いて得た IR 法による純粋な T1 強調像よりも、脂肪沈着の描出により鋭敏である可能性が考えられる。

T1 強調像で高信号を呈するも明かな脂肪沈着を伴わない HCC が、今回の検討では 68% 存在した。すなわち、少なくとも 1.5T における T1 強調像では、高信号を呈した HCC は脂肪沈着を伴っているとは断定

できないことになる。この脂肪沈着以外の高信号の成因について、HCC にみられる様々な病理組織学的側面から検討を加えた。その結果、Ed. I 型すなわち高分化肝癌は細胞内脂肪沈着の有無にかかわらず全例高信号に描出され、HCC の細胞異型度と T1 強調像における信号強度との関連性が注目された。一方 T2 強調像で低信号を呈した 2 病巣はほぼ全体が完全壊死に陥っていたもので、壊死を伴わない (viable) 腫瘍は基本的には高信号に描出された。しかし、5 病巣が T2 強調像で等信号に描出され、これらはすべて高分化肝癌であり、T2 強調像における信号強度と細胞異型度との間にも関連性が示唆された。

AH は HCC との鑑別が組織学的にも問題となるいわゆる境界病変の一つである²⁰⁾が、異型性のない AH (ordinal AH) は T1 強調像では高信号に、一方 T2 強調像では低信号に描出される傾向があることを、著者らはすでに報告している²¹⁾。またその後の検討で、異型性の強い AH (atypical AH) は、高分化肝癌と同様 T2 強調像で等信号に描出される傾向があることも明らかになってきている²²⁾。すなわち、T1 強調像では高分化肝癌は高信号を呈するが、AH あるいは Ed. II 型以上の HCC でも高信号を示すことがあり、T1 強調像での信号強度のみではこれらの鑑別は困難である。これに対して T2 強調像では、Ed. II 型以上の肝癌は高信号に、高分化肝癌あるいは異型性の強い AH は等信号に、そして異型性のない AH は低信号に描出される傾向があり、これら結節性病変の悪性度の推定に有用と考えられる²³⁾。

しかしながら、これら結節性病変の MRI における信号強度の違いを説明し得る病理学的背景は、解明できていない。AH や高分化肝癌では細胞密度が増加することが知られている⁹⁾。細胞密度の増加はその結果として間質液の量的減少をひきおこし、緩和時間の短縮をきたす可能性が有り得る。すなわち、AH が周囲肝よりも T1 強調像で高信号、T2 強調像で低信号に描出されることが、これにより説明可能である。しかし、高分化肝癌の細胞密度は AH よりも明らかに高くなるが、その T2 強調像における信号強度はより低信号に傾くことはなく、むしろ等信号あるいは高信号を示す。したがって細胞密度の違いのみで AH や高分化肝癌の信号強度を説明することは困難と思われる。また、通常の肝癌では動脈血流優位であるのに対し AH では門脈血流優位であり、これら結節性病変には血行支配に差異がある。その結果 CTAP では、両者の鑑別が高率に可能となっている²⁴⁾。しかし、MRI の信号強度に対しては血行支配がどちらであれ、最終的

な血流量がより強く関連するものと思われる。今回の検討では明らかにできなかったが、今後さらに検討を必要とする点であろう。

HCC には構造異型が認められ、索状型、偽腺管型、充実型、硬化型に組織分類されている。この違いが腫瘍内間質液の量的変化をきたし、信号強度に与える可能性も考えられる。今回の検討では 2 病巣を除きすべて索状型が主体をなすものであったが、T2 強調像では大部分高信号を呈したのに対し、T1 強調像では種々の信号強度を示し一定の傾向は見いだせなかった。これに対して、偽腺管型の 2 病巣のうち、偽腺管の形成が顕著な 1 例では T2 強調像で著明な高信号を示した。Ohtomo ら²⁵⁾が指摘しているように、偽腺管内の液体が T2 値を著明に延長させるためと思われる。

HCC の中には、HE 染色上脂肪以外の成分の蓄積により、胞体が明るく見える場合があり、淡明細胞 (clear cell) 化と呼ばれている¹⁶⁾。一般にグリコーゲンが沈着するといわれている¹⁶⁾が、このグリコーゲンは高分子化合物であり、これを構成するプロトンからは MRI 信号は生じない³⁰⁾。しかし、グリコーゲンの存在は周囲の水プロトンの緩和時間を短縮させる可能性を有している^{24,31)}。したがって淡明細胞化の著しい肝細胞癌は、T1 強調像ではより高信号に、一方 T2 強調像では低信号に描出されることが期待される。しかし今回の検討で淡明細胞化が顕著であった 6 病巣では、このような傾向は認められなかった。腫瘍の信号強度は多くの因子の影響を受けた結果と考えられ、グリコーゲンの信号強度への関与も否定できないが、その存在は淡明細胞化に特徴的な信号強度の変化をもたらすほどの影響は少なくともないと言えよう。

HCC にみられる形質内封入体は、球状硝子体 (globular hyaline) と Mallory 小体 (Mallory's hyaline) とに大別される¹⁶⁾。今回の検討では、1 病巣で Mallory 小体が認められたが、腫瘍細胞内に散見される程度で腫瘍全体の信号強度への影響は考えがたかった。一方 3 病巣において腫瘍全体に著明な球状硝子体が認められた。これは生化学的には蛋白質を主成分とする高分子化合物である³²⁾ことから、グリコーゲンにおける同様の理由で、T1 強調像では高信号、一方 T2 強調像では低信号に腫瘍の信号強度を変化させる可能性が考えられる。しかし、今回の検討では 3 病巣とも T1 強調像では低もしくは等信号、T2 強調像では高信号を示していた。したがって、淡明細胞化と同様、球状硝子体の存在も腫瘍の信号強度に大きな影響を及ぼさないものと推測される。

正常新生児, Wilson 病, 原発性胆汁肝硬変などにおいて, 肝細胞内に銅が沈着することはよく知られている³⁹⁾. さらに HCC においても, ときに腫瘍細胞内に銅の沈着を認められることが明らかにされてきている⁴⁰⁾. 一方細胞内に銅を沈着せしめる銅結合蛋白 (copper binding protein, CBP) は, オルセイン染色にて陽性顆粒として描出されることも知られている³⁹⁾. 今回の検討でオルセイン染色を施行した結果, 球状硝子体を認めなかった腫瘍はすべて陰性もしくは陽性であっても極めて軽微であった. 一方球状硝子体が存在した3病巣のうち1病巣がオルセイン陽性を示した. この1病巣では, 球状硝子体に加えてさらに胞体内に HE 染色で好酸性を示す顆粒が多数認められ, オルセイン染色で著明な陽性を呈したのは球状硝子体ではなく, 随伴した胞体内顆粒であった. このことから, この1病巣の胞体内顆粒の大部分は銅結合蛋白である可能性が示唆される. 事実, 北川ら³⁹⁾は, 胞体内にオルセイン陽性を示す顆粒を多数有する HCC の1切除例を経験し, 電子 X 線分析の結果著明な銅の存在を証明している. このことから, オルセイン陽性の胞体内顆粒の存在する例では, 銅による腫瘍の信号強度への影響も考慮する必要がある. 北川らの経験例の MR 像は, T1 強調像では等信号, T2 強調像では高信号を示したと報告されている³⁹⁾. 著者が経験した著明なオルセイン陽性の胞体内顆粒を有する1病巣も, その MR 像は北川らの報告例と同様, T1 強調像では等信号, T2 強調像では高信号であった.

肝内の銅沈着に関する MRI の報告は少なく, Doyle ら³⁹⁾は銅が常磁性体として緩和時間に影響を与え, T1 の短縮をもたらす可能性をはじめに示唆したが, Lawler ら³⁹⁾は13例の Wilson 病において T1 値を測定し, 明かな短縮を認めなかったと報告している. 銅が常磁性を示すのであれば, 程度の違いはあるとしても鉄の場合³⁹⁾と同様に, その結合蛋白の化学的および物理学的存在状態に応じて T1 強調像で高信号を示したり, あるいは T2 強調像で低信号に描出されることが予想される. しかし, 北川らの報告例および著者の経験例の示した信号強度は異なっており, HCC の胞体内に CBP に結合して存在する銅は常磁性を有さず, 腫瘍の信号強度には明かな影響を与えていないものと思われる. 仮に常磁性を有する二価の銅として存在したとしても, 不対電子は1個であるためその磁性は極めて弱く, 緩和時間への影響は軽微と考えられる⁴⁰⁾. 以上から, オルセイン陽性胞体内顆粒の存在も, 腫瘍の信号強度に大きな影響を与えないものと推察される.

出血の MR 像は, すでによく知られている^{39,41)}. ヘモグロビンの性状およびその存在状態に応じて, 出血部は様々な信号強度を示す. 今回の検討でも HCC 内に出血を伴うものが存在したが, 腫瘍全体の信号強度に影響を及ぼすような広範囲にわたるものは認めなかった. T1 強調像では出血巣は等あるいは高信号に描出されたが, このうち高信号は出血巣内にメトヘモグロビンの影響が示唆される³⁹⁾. T2 強調像でも出血巣のなかには高信号に描出されるものが多かったが, これは出血が腫瘍内の壊死に伴っていることが多く, T2 強調像での高信号は壊死を反映しているためと思われる. T2 強調像で低信号を示す場合, 比較的新しい出血巣では赤血球内メトヘモグロビンの, 古いものでは出血巣に沈着したヘモジデリンの影響が考えられる³⁹⁾. T2 強調像で明かな低信号を示さなかった病巣でも出血巣では鉄染色で陽性を示し, ヘモジデリンの沈着が確認される場合がある. ヘモジデリンは局所磁場の不均一をきたし, T2 を短縮させる効果がある. T2 強調像で低信号に描出されなかったのは, 沈着しているヘモジデリンの量が SE 法による T2 強調像の信号強度に影響を及ぼすには少なかったためと考えられる. しかし, 局所磁場の不均一により鋭敏なグラディエント・エコー (gradient echo, GE) 法⁴²⁾を用いればヘモジデリンの存在を検出できた可能性が高く, 出血の評価には GE 法の併用が望ましい.

HCC は血管増生に富み, 腫瘍径の増大とともに血管造影でも確認し得るような拡張した不整血管腔が腫瘍内に生じてくる. 大部分の HCC は T2 強調像で全体が高信号を示すが, 径 3cm 以上の大きなものでは不均一で内部により高い信号強度を呈する部位が点状あるいは索状に高頻度に認められる. 今回の検討で, この腫瘍内に出現する限局性高信号と広血管腔に強い関連性があることが明らかになった. 一般に血流の速い血管は T2 強調像でも無信号に描出されるが, このような例は1例のみであった. 血管造影での観察では, 腫瘍内の広血管腔は動脈相後期から毛細管相ですでに出現するが門脈相に至ってもなお描出されていることが多く, 広血管腔内の血流は栄養動脈と異なりかなり緩徐なものと考えられる. このことから, 血管腫が T2 強調像で著明な高信号に描出される^{24,43)}のと同様に, 肝細胞癌内の広血管腔も T2 強調像で高信号に描出され得ると考えられる. T2 強調像における限局性高信号の原因のすべてをこの広血管腔に求めることはむろんできないが, 広血管腔がその主要因と考えて大きな誤りはないと考えられる. また血管腫⁴³⁾や転移性肝癌⁴⁴⁾ではこのような限局性高信号を T2 強調像で

認めることはほとんどなく、この所見は肝細胞癌の特徴像の一つとして鑑別診断上有用と思われる。

結 論

組織学的確診の得られた HCC 83病巣を対象に、1.5T による MRI (SE500/20 および SE2500/80) の存在及び性状診断における有用性、並びに病理組織像と信号強度との関連について検討し、以下の結論を得た。

1. T2 強調像 (SE2500/80) が T1 強調像 (SE500/20) よりも明らかに高い病巣検出率を示したが、両者には相補性が認められた。

2. MRI は、CTAP には劣るものの US, CT, 血管造影よりも SLC に対して高い検出能を示すとともに、US との相補性もみられ、HCC の存在診断に有用な検査法と考えられた。

3. 他の検査法に比して、被膜に対しては T1 強調像、モザイク像に対しては T2 強調像がそれぞれより優れた描出能を示し、HCC の性状診断においても MRI は有用な検査法と考えられた。

4. 脂肪沈着を伴う HCC は T1 強調像ですべて高信号は呈したが、脂肪沈着を伴わず高信号を示すものがむしろ多かった。

5. Ed. II 型を含めそれよりも分化度の低い HCC は、腫瘍径にかかわらず T1 強調像では低、等、高と種々の信号強度を呈するが、T2 強調像における信号強度は高信号が基本と考えられた。

6. 高分化肝癌 (Ed. I 型) は脂肪沈着の有無にかかわらず T1 強調像で全例高信号を示し、T2 強調像では等信号を示す傾向がみられ、細胞異型度と信号強度との関連が示唆された。

7. HCC の淡明細胞化、形質内球状硝子体あるいはオルセイン陽性顆粒の存在と信号強度とは、明かな関連性を見だし得なかった。

8. T2 強調像における限局性高信号と腫瘍内広血管腔に強い関連性が認められ、この限局性高信号は HCC の特徴像の一つになり得ると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました恩師高島力教授に深謝致します。また、直接の御指導を頂いた松井修助教授に心より謝意を表します。さらに本研究に御協力頂いた荒井和徳先生、蒲田敏文先生、上田和彦先生はじめとする教室員各位、金沢大学第1内科 (小林健一教授) 消化器グループ、第2病理学 (中沼安二教授) および第2外科の諸先生、また厚生連高岡病院北川清秀先生、福井県済生会病院三浦将司先生、吉川淳先生、芳珠記念病院井田正博先生、及び小松市民病院亀山富明先生に感謝致します。なお本論文の要旨は、第48回日本医学放射線学会総会、第25回日本肝臓学会総会で発表した。

文 献

- 1) 亀山富明, 西嶋博司, 角谷真澄, 鈴木正行, 松井修, 高島 力, 井田正博, 北川清秀, 河村 勲: 超音波による小肝癌の検出能. 映像情報, 18, 228-233 (1986).
- 2) 松井 修, 亀山富明, 吉川 淳, 荒井和徳, 蒲田敏文, 角谷真澄, 高島 力, 井田正博: 肝癌の血管造影診断 (動注 CT を含む). 画像診断, 8, 1289-1300 (1988).
- 3) 松井 修: 肝 space occupying lesions の診断に対する infusion hepatic angiography の臨床的有用性について. 日本医放会誌, 39, 1-16 (1979).
- 4) Matsui, O., Takashima, T., Kadoya, M., Ida, M., Suzuki, M., Kitagawa, K., Kamimura, R., Inoue, K., Konishi, H. & Itoh, H.: Dynamic computed tomography during arterial portography; the most sensitive examination for small hepatocellular carcinomas. J. Comput. Assisted Tomogr., 9, 19-24 (1985).
- 5) 神代正道: 肝細胞癌の境界病変. 腹部画像診断, 10, 931-937 (1990).
- 6) Nakanuma, Y., Terada, T., Terasaki, S., Ueda, K., Nonomura, A., Kawahara, E. & Matsui, O.: Atypical adenomatous hyperplasia in the liver cirrhosis; low-grade hepatocellular carcinoma or borderline lesions? Histopathology, 17, 27-35 (1990).
- 7) Ebara, M., Ohto, M., Watanabe, Y., Kimura, K., Saisho, H., Tsuchiya, Y., Okuda, K., Arimizu, N., Kondo, F., Ikehira, H., Fukuda, N., & Tatenno, Y.: Diagnosis of small hepatocellular carcinoma; correlation of MR imaging and tumor histologic studies. Radiology, 159, 371-377 (1986).
- 8) Itai, Y., Ohtomo, K., Furi, S., Minami, M., Yoshikawa, K. & Yashiro, N.: MR imaging of hepatocellular carcinoma. J. Comput. Assisted Tomogr., 10, 963-968 (1986).
- 9) Itoh, K., Nishimura, K., Togashi, K., Fujisawa, I., Noma, S., Minami, S., Sagoh, T., Nakano, Y., Itoh, H., Mori, K., Ozawa, K. & Torizuka, K.: Hepatocellular carcinoma; MR imaging. Radiology, 164, 21-25 (1987).
- 10) Bailes, D. R., Gilderale, D. J., Bydder, G. M., Collins, A. G. & Firmin, D. N.: Respiratory ordering of phase encoding (ROPE); a method for

- reducing respiratory motion artifacts in MR imaging. *J. Comput. Assisted Tomogr.*, **9**, 835-838 (1985).
- 11) Glover, G. H. & Pelc, N. J.: Reducing MR respiratory motion artifacts. Back cover. *Radiology*, **159**, May (1986).
- 12) Felmlee, J. P. & Ehman, R. L.: Spatial presaturation; a method suppressing flow artifacts and improving depiction of vascular anatomy in MR imaging. *Radiology*, **164**, 559-564 (1987).
- 13) Haacke, E. M. & Lenz, G. W.: Improving MR image quality in the presence of motion artifacts by using rephasing gradients. *AJR*, **148**, 1251-1258 (1987).
- 14) Matsui, O., Kadoya, M., Suzuki, M., Inoue, K., Itoh, H., Ida, M. & Takashima, T.: Dynamic sequential computed tomography during arterial portography in the detection of hepatic neoplasms. *Radiology*, **146**, 721-727 (1983).
- 15) 松井 修: 経動脈性門脈造影下連続 CT による肝癌の診断-基礎的並びに臨床的研究. 日本医放会誌, **46**, 335-359 (1986).
- 16) 日本肝癌研究会: 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約, 第2版, 34-39, 金原出版, 東京, 1987.
- 17) Stark, D. D., Wittenberg, J., Edelman, R. R., Middleton, M. S., Saini, S., Butch, R. J., Brody, T. J. & Ferrucci J. T. Jr.: Detection of hepatic metastases; analysis of pulse sequence performance in MR imaging. *Radiology*, **159**, 365-370 (1986).
- 18) Paling, M. R., Abbit, P. L., Mugler, J. P. & Brookeman, J. R.: Liver metastases; optimization of MR imaging pulse sequences at 1.0T. *Radiology*, **167**, 695-699 (1988).
- 19) Foley, W. D., Kneeland, J. B., Cates, J. D., Kellman, G. M., Lawson, T. L., Middleton, W. D. & Hendrick, R. E.: Contrast optimization for the detection of focal hepatic lesions by MR imaging at 1.5T. *AJR*, **149**, 1155-1160 (1987).
- 20) Reinig, J. W., Dwyer, A. J., Miller, D. L., Frank, J. A., Adams, G. W. & Chang, A. E.: Liver metastases; detection with MR imaging at 0.5 and 1.5T. *Radiology*, **170**, 149-153 (1989).
- 21) 神代正道: 肝細胞癌の病理-特に細小肝癌および肝癌類似病変について. 画像診断, **8**, 1258-1265 (1988).
- 22) Sakurai, M., Okumura, J. & Kuroda, C.: Transcatheter chemoembolization effective for treating hepatocellular carcinoma; a histopathologic study. *Cancer*, **54**, 387-392 (1984).
- 23) Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Yoshikawa, J., Arai, K., Gabata, T., Takashima, T., Nakanuma, Y., Terada, T. & Ida, M.: Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver; Differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. *Radiology*, **173**, 123-126 (1989).
- 24) Mitchell, D. G., Buck, D. Jr., Vinitzki, S. & Rifkin, M. D.: The biophysical basis of tissue contrast in extracranial MR imaging. *AJR*, **149**, 831-837 (1987).
- 25) Johnson, G. A., Herfkens, R. J. & Brown, A. A.: Tissue relaxation time; in vivo field dependence. *Radiology*, **156**, 805-810 (1985).
- 26) Stark, D. D., Goldberg, H. I., Moss, A. A. & Bass, N. M.: Chronic liver disease; evaluation by magnetic resonance. *Radiology*, **150**, 149-151 (1984).
- 27) 松井 修, 角谷真澄, 吉川 淳, 荒井和徳, 蒲田敏文, 小林 健, 川森康博, 上田和彦, 高島 力: 肝硬変に伴う結節性病変の悪性度と MRI 所見との関連について. 第49回日本医学放射線学会学術発表会抄録集, 123頁, 1990.
- 28) Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Yoshikawa, J., Takashima, T., Nakanuma, Y., Unoura, M., Kobayashi, K., Izumi, R., Ida, M. & Kitagawa, K.: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers; distinction based on blood supply. *Radiology*, **178**, 493-497 (1991).
- 29) Ohtomo, K., Itai, Y., Minami, M., Okada, Y., Kawauchi, N., Iio, M., Nagashima, I. & Shiga, J.: Hepatocellular carcinoma; MR appearance mimicking cavernous hemangioma. *J. Comput. Assisted Tomogr.*, **14**, 650-652 (1990).
- 30) 吉川研一, 逢坂 昭: NMR による病態解析. 化学の領域, **35**, 18-28 (1981).
- 31) 逢坂 昭, 吉川研一, 上平 恒: 病態と水, NMR 医学-基礎と臨床-(核磁気共鳴医学研究会編), 第1版, 159-183頁, 丸善, 東京, 1984.
- 32) Norkin, S. A. & Campagna-Pinto, P.: Cytoplasmic hyaline inclusions in hepatoma. *Arch. Pathol.*, **86**, 25-32 (1968).
- 33) Sternlieb, I.: Copper and the liver. *Gastroenterology*, **78**, 1615-1628 (1980).

- 34) Haratake, J., Horie, A., Nakashima, A., Takeda, S. & Mori, A.: Minute hepatoma with excessive copper accumulation: Report of two cases with resection. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **110**, 192-194 (1986).
- 35) Haratake, J., Horie, A. & Takeda, S.: Histochemical and ultrastructural study of copper-binding protein in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **60**, 1269-1274 (1987).
- 36) 北川清秀, 川森康博, 山端輝夫, 毛利郁朗, 平野誠, 増田信二, 中沼安二, 原武讓二: 著明な銅沈着を伴った肝細胞癌の1例. *日本磁気共鳴医学会雑誌*, **10** (suppl2), 403 (1990).
- 37) Doyle, F. H., Pennock, J. M., Banks, L. M., McDonnell, M. J., Bydder, G. M., Steiner, R. E., Young, I. R., Clorke, G. J., Pasmore, T. & Gilderdale, D. J.: Nuclear magnetic resonance imaging of the liver; initial experience. *AJR*, **138**, 193-200 (1982).
- 38) Lawler, G. A., Pennock, J. M., Steiner, R. E., Jenkins, W. J., Sherlock, S. & Young, I. R.: Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging in Wilson disease. *J. Comput. Assisted Tomogr.*, **7**, 1-8 (1983).
- 39) Gomori, J. M., Grossman, R. I., Goldberg, H. I., Zimmerman, R. A. & Bilaniuk, L. T.: Intracranial hematomas imaging by high-field MR. *Radiology*, **157**, 87-93 (1985).
- 40) Schuhmacher, J. H., Matys, E. R., Clorius, J. H., Hauser, H., Wesch, H. & Maier-Borst, W.: Contribution of paramagnetic trace elements to the spin-lattice relaxation time in the liver. *Invest. Radiol.*, **20**, 601-608 (1985).
- 41) Rubin, J. I., Gomori, J. M., Grossman, R. I., Geftter, W. B. & Kressel, H. Y.: High-field MR imaging of extracranial hematomas. *AJR*, **148**, 813-817 (1987).
- 42) Winkler, M. L., Olsen, W. L., Mills, T. C. & Kaufman, L.: Hemorrhagic and nonhemorrhagic brain lesions; evaluation with 0.35 T fast MR imaging. *Radiology*, **165**, 203-205 (1987).
- 43) Stark, D. D., Felder, R. C., Wittenberg, J., Saini, S., Butch, R. J., White, M. E., Edelman, R. R., Mueller, P. R., Simeone, J. F., Cohen, A. M., Brady, T. J. & Ferrucci, J. T. Jr.: Magnetic resonance imaging of cavernous hemangiomas of the liver; tissue-specific characterization. *AJR*, **145**, 213-222 (1985).
- 44) Wittenberg, J., Stark, D. D., Forman, B. H., Hahn, P. F., Saini, S., Weissleder, R., Rummeny, E. & Ferrucci, J. T.: Differentiation of hepatic metastasis from hepatic hemangiomas and cysts by using MR imaging. *AJR*, **151**, 79-84 (1988).

MR Imaging in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinomas: Special Reference to the Correlation between Signal Intensity and Histopathologic Features Masumi Kadoya, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., **100**, 632—653 (1991)

Key Words magnetic resonance imaging, hepatocellular carcinoma

Abstract

Eighty-three histologically proven nodular hepatocellular carcinomas (HCCs) in 73 patients were studied with magnetic resonance imaging (MRI) operated at 1.5 T, ultrasonography (US), computed tomography (CT), angiography, and dynamic computed tomography during arterial portography (CTAP). T2-weighted spin-echo (SE) images (repetition time=2500 msec/echo time=80 msec) were superior in the detection of HCCs as compared to T1-weighted SE images (SE500/20). MRI was superior to the other imaging modalities (US, CT, and angiography) except for CTAP, especially in the detection of small (<2 cm) HCCs. From among the various imaging techniques, T1-weighted images were the most useful for characterizing capsules, and T2-weighted images for characterizing the mosaic pattern of HCCs. MRI is, therefore, the most useful non-invasive imaging modality for detecting and characterizing HCCs. About one-third of HCCs showed hyperintensity on T1-weighted images, but intracellular fat deposits accounted for only a small percentage of the observed hyperintensity. All well-differentiated HCCs, regardless of the presence of fat deposits in the tumor cells, showed hyperintensities on T1-weighted images. However, on T2-weighted images, they showed an increasing tendency to appear isointense. Higher grade HCCs showed various intensities on T1-weighted images, while all of them appeared hyperintense on T2-weighted images. Histological grading of HCCs was, therefore, considered to be closely correlated with the signal intensity of HCCs on MRI. No correlations were found between the clear-cell type or the presence of cytoplasmic hyaline globules and Orcein-positive granules, and the signal intensity of HCCs on MRI. Intratumoral wide vascular spaces were highly correlated with markedly hyperintense spots in the tumors on T2-weighted images, and were considered to be one of the characteristic findings of HCCs.